1902
Lane Medical Library

Die hypnotische Wirkung des Metachlorals.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

welche

mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität
Halle-Wittenberg

Mittwoch, den 13. August 1902, Mittags 1 Uhr,

vorlegen wird

Minko Balewski
Arzt
aus **Trojan** (Bulgarien).

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Halle.

Referent: Prof. Dr. **von Mering.**

Fränkel,
d. Z. Decan.

Da der Schlaf von ausserordentlich hohem Wert für Gesundheit und Wohlbefinden, für geistige und körperliche Frische jedes Einzelnen ist, so ist es verständlich, dass bei vielen Krankheitszuständen ein Hauptaugenmerk auf die Erzielung ausreichenden Schlafes zu richten ist.

Man hat deshalb nach Schlafmitteln, welche frei von schädlichen oder unangenehmen Nebenwirkungen sind, seit einigen Decennien gesucht.

Ob wir bis jetzt ein ideales Hypnoticum besitzen, mag uns ein kurzer Überblick über die Eigenschaften der gebräuchlichen Schlafmittel klar machen.

Als das Chloralhydrat durch Liebreich (1869) in die Therapie als Schlafmittel eingeführt wurde, glaubte man, dass es ein ideales Schlafmittel sei. Schon in den siebziger Jahren hat man aber eine Reihe von nachteiligen Symptomen, welche das Chloralhydrat veranlasst, kennen gelernt. Man überzeugte sich bald von seiner lähmenden Wirkung auf den Kreislauf und die Atmung. Diese seine gefährliche Wirkung machte sich besonders bemerkbar bei allen Erkrankungen der Atmungs- und Kreislaufsorgane, deshalb ist das Chloralhydrat bei Herz- und Gefässkrankheiten kontraindiziert. Ferner fand man, dass durch Chloralhydrat die Eiweisszersetzung eine Steigerung erfährt. Unvorteilhaft sind noch der stechende Geruch, der bittere, kratzende Geschmack,

die Reizwirkung auf die Magenschleimhaut, die Unausführbarkeit der subkutanen Injektion „wegen der Gefahr der Abszessbildung.“ (Harnack, Lehrbuch.) Schliesslich ist auch durch den längeren Gebrauch dieses Schlafmittels eine chronische Vergiftung, der Chloralismus, möglich.

Wenn das Chloralhydrat demnach bis auf den heutigen Tag sehr oft angewandt wird, so beweist das, dass seine guten Eigenschaften trotz alledem im Vordergrund stehen. Vor allem wird die „Promptheit und Intensität“ seiner Wirkung gerühmt. (Jastrowitz). Ebenso unbestreitbar ist seine krampfstillende Wirkung bei Strychninvergiftung, bei Eklampsie, bei Chorea, bei Tetanus, bei Epilepsia nocturna. Die vorher erwähnte Giftigkeit und der unangenehme Geschmack des Mittels haben den Wunsch nach dem Besitze gleich zuverlässiger aber weniger giftiger Hypnotica rege erhalten und dazu geführt, dass in den letzten Jahren eine grosse Anzahl von Ersatzmitteln des Chloralhydrats in Vorschlag gebracht worden sind.

Der erste Versuch, ein Ersatzmittel für das Chloralhydrat zu schaffen, wurde von Cervello unternommen. Er führte den Paraldehyd in den Arzneischatz ein. Die hypnotische Wirkung des Paraldehyds zeigt eine grosse Ähnlichkeit mit der des Chloralhydrats, doch wird die Atemfrequenz weniger herabgesetzt und der Blutdruck nicht vermindert. Indes ist es von unangenehmen Eigenschaften nicht frei. Der Paraldehyd hat einen eigentümlichen Geruch und da das Mittel nur zum Teil durch den Stoffwechsel zerstört, zum Teil aber unverändert durch die Lungen ausgeschieden wird, so ist der Geruch der Exspirationsluft dem Patienten wie seiner Umgebung in hohem Grade lästig. Dazu kommt noch der üble Geschmack, wie auch der ungünstige Einfluss auf den Verdauungsprozess. Wenn man dann noch die Grösse der wirksamen Dosis des Mittels in Betracht zieht — es finden sich Fälle von Gewöhnung an das Mittel bis zu Dosen von 40,0 gr pro die mit all' ihren, den Organismus schädigenden Folgen erwähnt — so möchte man doch, trotzdem seine direkte

Gefährlichkeit im Vergleich zum Chloralhydrat geringer ist, leicht gegen das Mittel eingenommen werden.

Weit günstiger sind die Verhältnisse beim Amylenhydrat, dessen hypnotische Wirkung v. Mering durch seine Versuche über die Wirkung tertiärer Alkohole im Organismus erkannte und das er im Jahre 1887 als Schlafmittel empfahl. Dies Mittel besitzt grosse Vorzüge vor dem Chloralhydrat. Es wirkt viel weniger schädlich auf den Cirkulationsapparat und auf die Respiration. An Promptheit und Schnelligkeit, leider aber nicht auch an Intensität seiner Wirkung kommt es dem Chloralhydrat beinahe gleich (Jastrowitz.) Geschmacklich wird es von der Mehrzahl der Patienten dem Paraldehyd vorgezogen; sein Geruch ist nicht widerwärtig und ebenso wenig verleiht es der Ausatmungsluft jenen „odeur désagréable et persistante, rappelant celle des ivrognes," der für Paraldehyd so charakteristisch, aber für die Umgebung des Patienten ebenso unerfreulich ist. Das Amylenhydrat hat dagegen einen sehr unangenehmen Geschmack, der seine Anwendung bei manchen Kranken erschwert. Überlegen ist es dem Paraldehyd auch durch die Niedrigkeit seiner zum Eintritt des Schlafes erforderlichen Dosen (2—3 gr), welche in der Mitte zwischen denen des Chloralhydrat (1—2 gr) und denen des Paraldehyd (3—5 gr) liegen. Ein Nachteil liegt in seiner Untauglichkeit zur subkutanen Injektion und seiner Reizwirkung auf die Schleimhäute, mit denen es in Berührung kommt. Wegen dieser Nachteile ist das Amylenhydrat in seiner Anwendung beschränkt geblieben.

Erwähnen will ich auch das Urethan, welches indes durch den geringen Grad und durch die Inkonstanz seiner Wirkung — ohne dabei von unangenehmen Wirkungen frei zu sein — gegenüber den bisher angeführten Schlafmitteln in den Hintergrund tritt.

Kaum hatte das Amylenhydrat den Wettkampf mit dem Chloralhydrat und Paraldehyd begonnen, als ein neues Schlafmittel zur Einführung gelangte, das Sulfonal, welches

längere Zeit als die gesuchte Panacee gegen jegliche Form quälender Schlaflosigkeit gepriesen wurde.

Schon seine völlige Geruch- und Geschmacklosigkeit verliehen ihm ein bedeutendes Übergewicht über seine Gegner; dazu kam die geringe Höhe seiner mittleren Dosen; ferner die grosse Ähnlichkeit des Sulfonal-Schlafes mit dem natürlichen, sowohl hinsichtlich der Art, als auch hinsichtlich der Dauer; die Abwesenheit jedweder schädigenden Einwirkung auf Herz, Blutdruck, Atmung und Verdauungsapparat. Leider wurde aber auch hier der Traum, dass das ideale Schlafmittel gefunden sei, durch reichlichere Erfahrung alsbald wieder zerstört.

Die Schwerlöslichkeit des Sulfonals, seine langsame Resorption, seine langsame Wiederausscheidung aus dem Organismus, der nicht selten verzögerte Eintritt des Schlafes; die schweren Störungen des Allgemeinbefindens, welche sich in dem Auftreten von Haematoporphyrin im Urin kundgaben; endlich die drohende Gefahr chronischer Sulfonalvergiftung, dem Sulfonalismus, welcher bei längerem Gebrauche eintreten kann: das alles waren schwerwiegende Nachteile, welche, allmählich der Beobachtung sich aufdrängend, die überschwänglichen Anfangserwartungen auf ein bescheidenes Mass zurückführten.

Zur Beseitigung jener Übelstände wurde das Trional, ein modifiziertes Sulfonal empfohlen. Es war auf empirischem Wege als ein Körper erkannt worden, welcher die wertvollen Eigenschaften des Sulfonals in höherem Masse als dieses besitzt, dabei aber die obengenannten störenden Wirkungen gar nicht oder doch in schwächerem Grade hervorruft. (v. Mering, Therap. Monatshefte 1896). Rascher Eintritt der Wirkung, zuverlässiger Effekt, schnelleres Abklingen der Wirkung zeichnen es vor dem Sulfonal aus (ebenda). Die Kleinheit der für gewöhnlich nicht zu überschreitenden Dosen (1,0—1,5 gr.) übertrifft sogar um ein geringes die von Sulfonal und Chloralhydrat. (1,0—2,0 gr.) Wenn auch das Trional die Resorption, den Stoffwechsel und bestimmte Organe nicht

ungünstig beeinflusst, so ist damit noch nicht erwiesen, dass es das oft gesuchte ideale Schlafmittel ist, denn seine Anwendung ist trotzdem nicht ganz gefahrlos. Wenn das Trional längere Zeit ununterbrochen angewandt wird, ist die Möglichkeit einer Nephritis und Haematoporphyrinurie (Kunkel, Handbuch der Vergiftungen Bd. I) nicht ausgeschlossen. Ausserdem beobachtete man vorübergehende Ataxie, Schwindelgefühl, Taumeln, Brechneigung und Kopfschmerzen (Böttiger, Koppers).

Ein neueres Schlafmittel, welches als frei von unangenehmen Neben- oder Nachwirkungen empfohlen wurde, ist das Hedonal, das eine Modifikation des Urethan darstellt. Das Hedonal soll sicher wirken, ferner wird ihm nachgerühmt, dass es frei von unangenehmem Geruch und unschädlich sei und dass bei seinem Gebrauch nicht leicht Angewöhnung eintrete.

Die Beobachtungen, welche Sternberg gemacht hat, zeigen indessen, dass auch das Hedonal nichts weniger, als das gesuchte ideale Schlafmittel ist. Die unzuverlässige Wirkung, der schlechte Geschmack, die Schwerlöslichkeit, das nicht gänzlich Freisein von unangenehmen Nachwirkungen, die Untauglichkeit zur subkutanen Anwendung: alles dies sind Hindernisse für eine allgemeine Anwendung.

Viel günstigeres lässt sich auch von einem anderen Schlafmittel, dem Dormiol nicht sagen. Es besteht aus einer Verbindung eines Moleküls Amylenhydrat mit einem Molekül Chloral; es ist eine ölige Flüssigkeit von kampherartigen Geruch und kühlend brennendem Geschmack. Obwohl das Dormiol von einigen Autoren als ein brauchbares Schlafmittel empfohlen wurde, blieb es sehr beschränkt in seiner Anwendung, weil der unangenehme Geruch und der brennende Geschmack bei vielen Kranken störend wirkt.

Aus diesem kurzen Überblick ist zu ersehen, dass keines der uns gegenwärtig zu Gebote stehenden Schlafmittel die Eigenschaften, welche man von einem idealen Hypnoticum verlangen müsste, in ihrer Gesamtheit besitzt.

Da für die praktische Verwendung eines Schlafmittels sein Geruch und Geschmack von grosser Bedeutung sind — auch abgesehen davon, dass Erregung der Geruchs- und Geschmacksnerven möglicherweise den Eintritt des Schlafes verzögern könnte, — so sind Geruch- und Geschmacklosigkeit höchst wünschenswerte Vorzüge für ein neues Mittel.

Ich habe die Prüfung eines neuen Schlafmittels vorgenommen, das sich als ein chemisches Umformungsprodukt des Chloralhydrats darstellt: das Metachloral, welches von Herrn Privatdozent Dr. E. Erdmann dargestellt wurde. Das Metachloral ist ein weisses, unlösliches Pulver, ohne Geschmack und Geruch; doch muss gleich hier darauf hingewiesen werden, dass sich, wenn man das Mittel nicht in Oblaten nimmt, ein sehr unangenehmer und anhaltender Nachgeschmack in den hinteren Rachenpartieen alsbald geltend macht. Es stellt ein polymeres Chloral dar. Seine chemische Zusammensetzung kann durch folgende Formel ausgedrückt werden: $(C\,Cl_3\,C\,H\,O)\,x$. Erdmann hat seine schlafmachende Wirkung zuerst an Tieren geprüft. Durch Metachloral konnte an Kaninchen Schlaf erzwungen werden, sodass dadurch die hypnotische Wirkung des Mittels sicher gestellt wurde. Um festzustellen, ob das Mittel ebenso stark wirkt wie das Chloralhydrat, stellte Erdmann zwei Parallelversuche an, welche zeigten, dass das Metachloral schwächer wirkt, als das Chloralhydrat. Die weiteren Versuche Erdmann's führten zu dem Ergebnis, das wir im Metachloral ein ziemlich ungefährliches Präparat vor uns haben. Da das Mittel sich bei Tieren als unschädlich erwies, so konnte es getrost an Menschen erprobt werden.

Inwieweit dies Mittel die Anforderungen, die wir an ein gutes Hypnoticum stellen müssen, erfüllt, mögen die folgenden Versuche zeigen.

Bei den Versuchen, welche ich unternahm, waren zwei Darreichungsformen üblich, nämlich in Oblaten und als trockenes Pulver, welches mit Wasser hinunter gespült wird.

Was die Dosierung anbetrifft, so begann ich entsprechend den Angaben Erdmann's zunächst mit Einzeldosen von 1 gr.

Um die subjektiven Begleiterscheinungen der Metachloralwirkung zu studieren, unternahm ich einen Selbstversuch.

Um 8 Uhr Abends nahm ich 1 gr. Metachloral in einem Glas kalten Wassers. Etwas unbehagliches Gefühl im Rachen, welches, als ich noch 2 Glas Wasser trank, wieder verschwand. Kein Brennen. Um 9 Uhr geringe Müdigkeit; gegen 10 Uhr Schlaf. (Was auch sonst oft der Fall ist.) Um 7 Uhr früh munter und klar. Keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen. Kein Schwindelgefühl, keine Müdigkeit. Auch sonst keine Beschwerden.

Den Selbstversuch wiederholte ich noch viermal, aber die Resultate waren ungünstiger; bei den Versuchen machte sich auch keine Müdigkeit geltend. Um das unbehagliche Gefühl im Rachen zu vermeiden, nahm ich das Mittel in Oblaten. Die gleichen Resultate ergaben die Versuche (im Ganzen 4), welche ich an zwei Freunden (Studenten) anstellte. Ebenso verliefen die Versuche an zwei Frauen. Etwas günstiger fielen die Versuche bei drei anderen Frauen aus. Bei einer trat ausgesprochene Schläfrigkeit, bei den zwei anderen Schlaf auf. Der Schlaf war aber sehr oberflächlich und von kurzer Dauer.

Nachdem die Dosis von 1 gr. sich als unzureichend erwies, so musste ich zur Erzielung besserer Resultate zu Dosen von 1,5 gr. übergehen. Um mich von der Unschädlichkeit zu überzeugen, unternahm ich wieder zwei Selbstversuche.

Versuch I.

Ich nahm um 10 Uhr Vormittags 1,5 gr. Metachloral in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, kein Brennen. Nach $^3/_4$ Stunde geringes Müdigkeitsgefühl. Gähnen. Gegen 11 Uhr vermehrtes Müdigkeitsgefühl und wiederholtes Gähnen. Diese Müdigkeit liess sich sehr leicht überwinden. Kein

Schlaf. Keine Kopfschmerzen und kein Erbrechen. Kein Aufstossen. Auch sonst keine Beschwerden.

Pulsfrequenz.

Vor der Einnahme des Metachlorals:	71	Schläge in der Minute.
$^1/_2$ Stunde nach der Einnahme desselben	66	
$1^1/_2$ „ „ „ „ „	68	

Versuch II.

Um 9 Uhr Abends nahm ich 1,5 gr. Metachloral in Oblate. Kein Brennen, kein schlechter Geschmack. Bis 10 Uhr keine Müdigkeit. Um $10^1/_4$ Uhr Müdigkeit und Gähnen. Gegen $10^1/_2$ Uhr Schlaf. Der Schlaf war ruhig und traumlos. Gegen $6^1/_2$ Uhr früh munter. Kein Erbrechen, keine Kopfschmerzen. Keine Müdigkeit mehr. Auch sonst keine Beschwerden.

Krankenschwester H. nahm um $7^3/_4$ Uhr Nachmittags 1,5 gr. Metachloral in kaltem Wasser. Kein schlechter Geschmack, nur etwas Kratzen im Halse. Geringe Müdigkeit und Gähnen. Der Schlaf trat nicht früher ein als sonst. Er dauerte auch nicht länger als sonst. Am anderen Morgen geringes Müdigkeitsgefühl. Kein Erbrechen. Leichte Kopfschmerzen. Etwas Schwindelgefühl. Sonst keine Beschwerden.

Zur Ergänzung dieser Versuche stellte ich noch 10 Versuche an 6 Männern an. Die Erfolge waren wenig günstig. Nur einmal trat Müdigkeit auf, ihr folgte aber kein Schlaf nach. Bei den übrigen Versuchen war weder Müdigkeit noch Schläfrigkeit bemerkbar.

Nachdem solche Quantitäten sich als völlig unzuverlässig erwiesen, gelangte ich zu der Dosis von 2,0 gr. Die Resultate waren auch bei dieser Dosis vollständig negativ: es trat nirgends ein ausgesprochenes Gefühl von Müdigkeit oder gar Schläfrigkeit auf.

Als das Metachloral sich in dieser Dosis ganz unzuverlässig erwies, entschloss ich mich, geteilt eine grössere Menge zu mir zu nehmen, um Schlaf zu erzielen.

Um 8 Uhr Vormittags nahm ich 1,5 gr. Metachloral in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, kein Brennen. Gegen 9 Uhr geringes Müdigkeitsgefühl; etwa nach $^1/_2$ Stunde gesteigerte Müdigkeit, welche ohne besonderen Energieaufwand wieder überwunden wurde. Wiederholtes Gähnen, kein Schlaf. Um 11 Uhr Spazierengehen. Nachmittag weder Müdigkeit noch Schlaf. Auch keine Beschwerden. Um 8 Uhr Abends nahm ich noch 2 gr. Metachloral in Oblate. Gegen $8^3/_4$ Uhr machte sich Müdigkeit geltend, welche allmählich in ausgesprochenes Schlafbedürfnis überging. Gegen $9^3/_4$ Uhr Schlaf. Während der Nacht ununterbrochener Schlaf. Um 7 Uhr munter; etwas Schwindelgefühl, unangenehmes Gefühl im Magen. Den Tag über war der Appetit vermindert. Verdauungsstörungen, geringe Müdigkeit, leichte Kopfschmerzen.

Wegen dieser Nachwirkungen konnte ich mich nicht entschliessen, das Mittel anderen Personen in dieser Dosis zu geben.

Bei dem eben genannten Versuche wurde der Urin gesammelt und von Dr. E. Erdmann untersucht. Dr. Erdmann konnte nachweisen, dass Chloral (bezw. Chloroform) im Urin nach Einnahme von Metachloral in geringer Menge vorhanden war.

Um festzustellen, ob diese ungünstigen Resultate von der Zeit der Darreichung oder von anderen äusserlichen Bedingungen abhängig wären, stellte ich folgende zwei Versuche an.

Versuch I.

Fritz Bl. 42 Jahre alt nahm um 3 Uhr Nachmittags 2 gr. Metachloral in kaltem Wasser. Kein unangenehmer Geschmack; kein Brennen. Etwas unbehagliches Gefühl im Rachen, welches bald wieder verschwand. Um $3^1/_2$ Uhr

geringe Müdigkeit. Gegen 4 Uhr lag er im Bett mit geschlossenen Augen und machte den Eindruck, als ob er schliefe. Um 6 Uhr erhielt er sein Abendbrot und gab an, dass er gar nicht geschlafen habe; er merkte alles, was im Zimmer geschah. Nach der Abendmahlzeit keine Müdigkeit, keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen. Auch sonst keine Beschwerden.

Versuch II.

Am anderen Tage nahm er um dieselbe Zeit 2 gr. Chloralhydrat. Etwa nach $^1/_2$ Stunde trat der Schlaf ein und dauerte bis 6 Uhr.

Aus diesen beiden ganz analog angestellten Versuchen geht also hervor, dass das Chloralhydrat weit stärker wirkt als das Metachloral.

Die Tier-Versuche, welche Erdmann angestellt hatte, ergaben, dass das Metachloral bei gleichzeitiger Gabe von Alkali viel stärker auf Kaninchen wirkt als ohne dieses.

Dr. E. Erdmann hat folgende Tier-Versuche angestellt:

1a) Kaninchen, 2,19 kg. schwer, erhält per os 2 g. Metachloral, mit Gummischleim angerieben. Eingabe 11^{25}. Das Tier wurde nach einiger Zeit müde, ohne indes zu schlafen. Um 4 Uhr wurde es sehr müde, konnte nicht ordentlich laufen. Als ihm die Füsse ausgestreckt wurden, blieb es einige Zeit liegen. Kein Schlaf.

1b) Gleichzeitig mit 1a erhielt ein anderes Kaninchen, 2200 gr. schwer, 1,5 gr. Metachloral, mit Gummischleim angerieben. Darauf sofort 1 gr. kohlensaures Natron ($Na_2\,C_{O_3}$) in 5%iger Lösung. Nach 8 Minuten sinkt der Kopf zur Seite.

Eingabe 11^{31}. 11^{43} Halbschlaf in Seitenlage, bald in tiefen Schlaf übergehend. 12^{50} tiefer Schlaf. 4^{35} erwacht das Tier und kriecht aus der Decke heraus. 5^{15} das Tier frisst.

2a) Weisses Kaninchen, weiblich, 2,050 kg. schwer, erhält per os 1,5 gr. Metachloral; darauf 1 gr. doppeltkohlensaures Natron ($NaHCO_3$) in 40 Cc. aq.

Eingabe 11^{38}. 11^{53} Kopf sinkt zu Boden. 12^{3} tiefer Schlaf, der mehrere Stunden dauert.

2b) Gleichzeitig wurde einem anderen Kaninchen, Gewicht 2200 gr., eine Dosis von 2,5 gr. Metachloral ohne Alkali eingegeben. Die Wirkung bestand in Müdigkeit ohne Schlaf.

3) Kaninchen, von 2120 gr. Gewicht, erhält per os 1,5 gr. Metachloral und 1 gr. Magnesia usta. Das Tier schläft nach 16 Minuten ein. Dauer des Schlafes: 4 Stunden.

4) Kaninchen, von 2,3 kg. Gewicht, erhält per os 2,3 gr. Metachloral. Eingabe 12^{20}. Um 1^{10} war das Tier noch ganz munter. 11^{11} Eingabe von 20 Cc 5% iger Sodalösung (= 1 gr. Na_2CO_3), 1^{26} fällt das Tier zur Seite. 1^{32} Schlaf in Seitenlage. Der Schlaf dauerte 6 Stunden.

5) Starker grauer Kaninchenbock, Gewicht 2350 gr., erhält per os 2 gr. Metachloral, gleich darauf 0,5 gr. Magnesia usta.

Eingabe 5^{5}. 5^{20} merkt man Müdigkeit, der Kopf sinkt zur Erde. 5^{30} Tier fällt von selbst in Seitenlage, schläft fest ein. 7^{45} tiefer Schlaf.

6) Ein Kaninchen, 2170 gr. schwer, erhält per os eine Mischung von 2 gr. Metachloral und 1 gr. kohlensauren Kalk. Nach einer halben Stunde sinkt das Tier in Halbschlaf, nach einer Stunde in festen Schlaf, der mehrere Stunden dauerte.

(Ich gebe diese Beobachtungen so wieder, wie sie von Dr. Erdmann beschrieben worden sind.)

Die Ergebnisse dieser Tierversuche berechtigten uns, gleiche Versuche an Menschen zu unternehmen. Zunächst stellte ich einige Versuche an Menschen mit Metachloral in Dosis von 1,5 gr. + 1 gr. Calciumcarbonat an.

Fall 1.

Paul Bl., 36 Jahre alt, nahm um 6 Uhr Nachmittags 1,5 gr. Metachloral + 1 gr. Calciumcarbonat in Oblate. Kein schlechter Geschmack, kein Brennen. Gegen 7 Uhr Müdigkeit, welche sich allmählich steigerte und um $7^3/_4$ in Schlaf überging. Während der Nacht ruhiger Schlaf. Am anderen Morgen kein Erbrechen, keine Kopfschmerzen. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall 2.

Paul Bl. nahm um $5^1/_2$ Uhr Nachmittags 1,5 gr. Metachloral + 1 gr. Calciumcarbonat in Oblate. Nach 20 Minuten Müdigkeit; um 6 Uhr Schlaf. Um $6^1/_2$ Uhr wurde er geweckt, um sein Abendbrot zu nehmen. Kurz nach der Beendigung der Abendmahlzeit trat der Schlaf wieder ein und dauerte bis 6 Uhr früh. Der Schlaf war ruhig und ununterbrochen. Am nächsten Morgen keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen, keine Müdigkeit. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall 3.

Paul Bl. nahm um 3 Uhr Nachmittags 1,5 gr. Metachloral + 1 gr. Calciumcarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, kein Brennen; kein Aufstossen. Nach $^1/_2$ Stunde geringe Müdigkeit, die nicht in Schlaf überging. Keine Übelkeit, keine Kopfschmerzen. Auch sonst keine Beschwerden.

Die nächsten beiden Versuche fielen ebenso aus wie Fall 3.

Dann unternahm ich eine Reihe von Versuchen mit Einzelgaben von 1, 1,5 und 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat.

Fall 1.

Oscar M., 35 Jahre alt, nahm um $3^1/_2$ Uhr Nachmittags 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, kein Brennen. Um 4 Uhr Müdig-

keit und bald darauf Schlaf. Um 5 3/4 Uhr munter und klar. Keine Kopfschmerzen, keine Übelkeit. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall 2.

Curt L., 40 Jahre alt, nahm um 4 Uhr Nachmittags 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein schlechter Geschmack, kein Brennen. Nach 3/4 Stunde Müdigkeit, welche nach kurzer Zeit in Schlaf überging. Um 6 1/2 Uhr munter und klar. Nach der Abendmahlzeit geringe Müdigkeit. Keine Kopfschmerzen, keine Übelkeit.

Fall 3.

Arthur P., 22 Jahre alt, nahm um 4 Uhr 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein Brennen, kein unangenehmer Geschmack. Nach 1/2 Stunde Müdigkeit und bald darauf Schlaf. Um 6 Uhr munter und klar. Kein Erbrechen, keine Kopfschmerzen. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall 4.

Otto H., 28 Jahre alt, nahm um 4 1/2 Uhr Nachmittags 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, kein Brennen. Geringe Müdigkeit, kein Schlaf. Keine Kopfschmerzen. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall 5.

Arthur P. nahm um 4 1/4 Uhr Nachmittags 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein schlechter Geschmack, kein Brennen. Weder Müdigkeit noch Schlaf. Keine Beschwerden.

Die Resultate von zwei anderen Versuchen fielen ebenso ungünstig aus wie bei Fall 5.

Fall 6.

Otto H. nahm um 4 1/4 Uhr Nachmittags 1 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in kaltem Wasser. Etwas salziger Geschmack und Brennen im Halse. Um 4 1/2 Uhr geringe Müdigkeit. Um 4 3/4 Uhr etwas vermehrte Müdigkeit; kein Schlaf. Keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen. Auch sonst keine Beschwerden.

Puls: Um 4 1/4 Uhr 66
„ 4 3/4 „ 72
} Schläge in der Minute.

Fall 7.

Felix Sch., 29 Jahre alt, nahm um 4 1/4 Uhr 1 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in kaltem Wasser. Etwas salziger Geschmack, sonst keine Unannehmlichkeiten. Weder Müdigkeit noch Schlaf. Keine Beschwerden.

Puls: Um 4 1/4 Uhr 64
„ 4 3/4 „ 62
} Schläge in der Minute.

Fall 8.

Otto H. nahm um 4 Uhr Nachmittags 1,5 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein schlechter Geschmack, kein Brennen. Um 4 1/2 Uhr Müdigkeit, welche um 4 3/4 Uhr in Schlaf überging, der bis 6 Uhr dauerte. Keine Kopfschmerzen, keine Übelkeit. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall 9.

Felix Sch. nahm um 4 Uhr 1,5 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, auch sonst keine Beschwerden. Um 8 Uhr zu Bett gehen. Von 8 1/4 Uhr bis 6 Uhr früh ruhiger, ununterbrochener Schlaf. (Sonst legt er sich gewöhnlich um 9 Uhr ins Bett und um 3—4 Uhr ist er wieder wach). Keine Kopfschmerzen, kein Erbrechen. Auch sonst keine Beschwerden.

Fall 10.

Hugo Z., 64 Jahre alt, nahm um 4 1/4 Uhr Nachmittags 1,5 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack. Etwas unbehagliches Gefühl im Schlunde. Von 4 3/4 bis 6 Uhr Schlaf. (Um 6 Uhr nimmt er in der Regel sein Abendbrot.) Er klagt über leichte Kopfschmerzen. (Er leidet von früher an Verdauungsstörungen.) Sonst keine Beschwerden.

Fall 11.

Alfred Pfl., 34 Jahre alt, nahm um 10 Uhr Vormittags 1,5 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, kein Brennen. Um 10 1/2 Uhr Müdigkeit, welche gegen 10 3/4 Uhr in Schlaf überging. Um 11 1/4 Uhr munter. Nach 5—6 Minuten Schlaf. (Im Zimmer ist es unruhig und er wurde gestört.) Um 12 1/2 Uhr munter. Er klagt über leichte Benommenheit. Sonst keine Beschwerden.

Puls:	Um	10	Uhr	80
	„	11	„	76
	„	12	„	72

Schläge in der Minute.

Atemzug:	Um	10	Uhr	20
	„	11	„	18
	„	12	„	13

Atemzüge in der Minute.

Fall 12.

Ernst L., 26 Jahre alt, nahm um 10 3/4 Uhr Vormittags 1,5 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, etwas Kratzen im Schlunde. (Die Oblate war nicht gut geschlossen.) Um 11 Uhr Müdigkeit. Um 11 1/4 Uhr Schlafbedürfnis. Gegen 11 1/2 Uhr Schlaf, der bis 12 Uhr dauerte. Keine Kopfschmerzen, keine Übelkeit. Auch sonst keine Beschwerden.

Puls: Um $10^1/_4$ Uhr 56
„ 11 „ 58
„ 12 „ 56
} Schläge in der Minute.

Atmung: Um $10^1/_4$ Uhr 18
„ 11 „ 20
„ 12 „ 18
} Atemzüge in der Minute.

Fall 13.

Oscar M. nahm um $10^1/_4$ Uhr Vormittags 1,5 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein schlechter Geschmack, kein Brennen. Weder Müdigkeit noch Schlaf. Keine Beschwerden.

Puls: Um $10^1/_4$ Uhr 66
„ 11 „ 66
„ 12 „ 68
} Schläge in der Minute.

Atmung: Um $10^1/_4$ Uhr 30
„ 11 „ 28
„ 12 „ 28
} Atemzüge in der Minute.

Fall 14.

Felix Sch. nahm um 10 Uhr Vormittags 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein unangenehmer Geschmack, kein Brennen. Um 11 Uhr Müdigkeit, welche etwa nach $^1/_4$ Stunde in Schlaf überging. Um $11^3/_4$ Uhr munter. Nach 7—8 Minuten wieder Schlaf. Um 1 Uhr Nachmittag munter. Keine Kopfschmerzen. Auch sonst keine Beschwerden.

Puls: Um 10 Uhr 80
„ 11 „ 84
„ 12 „ 82
} Schläge in der Minute.

Atmung: Um 10 Uhr 20
„ 11 „ 20
„ $12^3/_4$ „ 18
} Atemzüge in der Minute.

Fall 25.

Oscar M. nahm um $9^1/_2$ Uhr Vormittags 2 gr. Metachloral + 4 gr. Natriumbicarbonat in Oblate. Kein Brennen, kein unangenehmer Geschmack. Keine Müdigkeit, kein Schlaf. Kein Erbrechen. Auch sonst keine Beschwerden.

Um nunmehr eine Übersicht über die Eigenschaften des Metachlorals zu ermöglichen, will ich die Gaben und die Darreichungsformen, welche bei unseren Versuchen angewandt wurden, die hypnotische Wirkung, die sich geltend machte, die unangenehmen Neben- und Nachwirkungen, die man bei der Anwendung des Mittels sah, den Geschmack und die sonstigen Eigenschaften, die es besitzt, ganz kurz besprechen.

Es wurden bei 25 Personen 76,5 gr. Metachloral in 51 Einzelgaben verbraucht.

Was die Dosierung anbetrifft, so wurden Dosen von 1, 1,5, 2 und 3,5 gr. angewandt und zwar:

13×1 gr.	(5 × bei 4 Frauen, 8 × bei 3 Männern)
13×1,5 gr.	(12 × bei 5 Männern, 1 × bei 1 Frau).
2×2 gr.	(2 × bei 2 Männern)
1×3,5 gr.	(1 × bei 1 Mann)
5×1,5 gr. (+ 1 gr. Calciumcarbonat)	(5 × bei 2 Männern)
9×2 gr. (+ 4 gr. Natriumbicarbonat)	(9 × bei 5 Männern)
2×1 gr. (+ 4 gr. Natriumbicarbon.)	(2 × bei 2 Männern)
6×1,5 gr. (+ 4 gr. Natriumbicarbon.)	(6×bei 6 Männern)

6,5 gr. bei Frauen und 70 gr. bei Männern.

Von diesen Dosen haben die Dosen von 1,5 und 2 gr. und zwar bei Zusatz von Natriumbicarbonat sich am besten bewährt. Die Dosis von 1 gr. erwies sich als völlig ungenügend und die von 3,5 gr. als schädlich.

Das Mittel wurde in zwei Darreichungsformen gegeben, nämlich als Pulver, welches mit Wasser hinuntergespült wird, und in Oblaten. Da das Mittel ganz unlöslich ist, bleibt es auf den Schleimhäuten haften und ruft auf diese Weise bei manchen Personen ein unbehagliches Gefühl hervor, für

manche aber hat es, was auch nicht verschwiegen werden soll, einen unangenehmen Nachgeschmack, deshalb ist die zweite Darreichungsform vorzuziehen, weil die Patienten, wenn es ihnen in Oblaten verabreicht wird, vom Geschmack gar nichts spüren.

Das Mittel wurde zu verschiedener Zeit gegeben. Ich verabreichte es mit Vorliebe am Tage, da ich glaubte, dass auf diese Weise ein objektiveres Urteil über die Wirkung ermöglicht wird. Die Resultate fielen verschieden aus. Ich sah ähnliche Erfolge, ob es am Tage oder nach der Abendmahlzeit genommen wurde.

Was den hypnotischen Wert des Mittels betrifft, kann ich folgendes sagen. In vielen Fällen erwies sich Metachloral als unwirksam. Es konnte weder Schlaf noch Müdigkeit hervorrufen. Bei einigen Fällen vermochte es ausgesprochene Müdigkeit hervorzurufen, aber nur bei einer geringen Zahl der Fälle bewirkte das Mittel festen Schlaf. Diese Versuchsergebnisse weisen darauf hin, dass das Metachloral eine schlafmachende Kraft besitzt, die aber wenig zuverlässig, von geringer Intensität und kurzer Dauer ist. Unsere Versuche haben ferner ergeben, dass das Metachloral mit Zusatz von Alkalien, insbesondere Natriumbicarbonat, was aber für den Geschmack nicht gerade von günstigem Einfluss ist, besser wirkt, als wenn blos Metachloral verabreicht wurde. Dieses Verhalten entspricht den Versuchsergebnissen beim Tier, wo bei gleichzeitiger Verabreichung von Alkali, wie aus den Versuchen Erdmanns hervorgeht, eine weit stärkere hypnotische Wirkung erzielt wird. Möglich ist es, dass bei Einwirkung genügender Alkalimengen im Magen eine geringe Entwicklung von Chloroform zustande kommt.

Der Schlaf pflegte gewöhnlich nach $^1/_2$ Stunde, manchmal aber auch nach längerer Zeit, bis zu 3—4 Stunden nach Verabreichung des Mittels, einzutreten. Wenn das Mittel am Tage verabreicht wurde, so dauerte der Schlaf gewöhnlich $1^1/_2$—2 Stunden und wenn es nach der Abendmahlzeit ge-

nommen wurde, so machte sich eine Schlafverlängerung über das gewohnte Mass hinaus bemerkbar. Der Schlaf selbst war mit seltenen Ausnahmen ruhig und traumlos, aber fast stets sehr oberflächlich und deshalb leicht bei störenden Einflüssen zur Unterbrechung geneigt.

Nach dem Erwachen wurde von einigen Personen über leichte Kopfschmerzen, von fünf über Schwindel und 4 mal über leichte Benommenheit des Kopfes geklagt.

Erbrechen trat nach Einnehmen des Mittels nur einmal auf und zwar bei einer Frau, welche zu dieser Zeit menstruierte. Verdauungsstörungen machten sich zweimal nach Verabfolgung des Mittels bemerkbar. Ausserdem beobachtete ich noch, dass Angewöhnung bei einigermassen längerem Gebrauch von Metachloral sich geltend macht. Überall da, wo das Präparat mehrere Tage hintereinander verabfolgt wurde, trat eine deutliche Abschwächung der hypnotischen Kraft ein.

Das Metachloral ist geruchlos und frei von unangenehmen Geschmack. Wenn es ohne Zusatz von Alkalien verabreicht wird, geben alle Versuchspersonen an, dass sie gar keinen unangenehmen Geschmack dabei verspürt haben. Aufstossen wurde nie beobachtet. Ein dem Eintritt des eigentlichen Schlafes vorausgehendes Excitationsstadium kam bei unseren Versuchen nicht zur Beobachtung. Eine wesentliche Änderung des Pulses oder der Respiration trat nicht auf. Sonstige unangenehme Neben- oder Nacherscheinungen habe ich nicht beobachtet.

Ich muss hier ausdrücklich darauf hinweisen, dass die Versuche mit zwei Präparaten verschiedener Herstellungsweise ausgeführt wurden. Das Metachloral, welches aus Chloral und Aluminiumchlorid nach einem zum Patent angemeldeten Verfahren von Dr. E. Erdmann hergestellt war, erwies sich als ein nennenswert stärkeres Hypnoticum, als ein Präparat anderer Provenienz. Weitere Versuche mit dem vermittelst Aluminiumchlorid hergestellten Metachloral erscheinen notwendig, um ein endgültiges Urteil über seine

hypnotische Wirkung abgeben zu können. Es besteht die Möglichkeit, dass je nach der Art des Condensationsmittels verschiedene polymere Modifikationen des Chlorals entstehen.

Leider ist es bis jetzt nicht möglich, die verschiedenen polymeren Condensationsprodukte des Chlorals zu unterscheiden, da sie keinen Schmelzpunkt besitzen und in den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslich erscheinen.

Zum Schlusse ist es mir die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Freiherrn v. Mering für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundlichst dabei gewährte Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen. Ebenso gebührt mein Dank Herrn Privatdozenten Dr. Winternitz für die Durchsicht der Arbeit und Herrn Privatdozenten Dr. E. Erdmann, der mir das Präparat zur Verfügung gestellt und auch einige Tierversuche mitgeteilt hat.

Litteratur.

v. Mering, Ist das Trional ein brauchbares Hypnoticum und besitzt es Vorzüge vor dem Sulfonal. Therap. Monatsh. Aug. 1896 Über Sulfonal. Ebenda. Juli 1887.

Harnack, Handbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre (1883).

Jastrowitz, Über die Behandlung der Schlaflosigkeit. Deutsche med. Wochenschrift (1889).

Tappeiner, Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre (1899).

Nawratzki-Arndt, Über das Hedonal. Therap. Monatshefte, Juli 1900.

Kunkel, Handbuch der Vergiftung (Bd. I).

Böttiger, Trional als Hypnoticum. Berlin. Klin. Wochenschr. 1892.

Sternberg, Ein Beitrag zur Beurteilung der hypnotischen Wirkung des Hedonal. (Inaug.-Diss. Halle a. S. 1901).

Peters, Über die Wirkung des Dormiol, eines neuen Schlafmittels. Münch. med. Wochenschrift 1900.

Rank, Über den Wert des Paraldehyds als Schlafmittel. Württemberg med. Corr. Bl. No. 20, 1884.

Schulze, Haemotoporphyrin im Harn nach Trional. Deutsche med. Wochenschrift 1894.

Cervello, Sull' azione fisiologica della paraldeide e contributo allo studio del cloralio idrato. Arch. per le Scienze med. Bd. IV. 1882.

Knoblauch, Über Sulfonalwirkung. Therap. Monatsh. Nov. 1889.

Vivante, E l'idrato d'amylene come ipnotico preferibile alla paraldeide. Terap. mod. Avr. 1890.

Lebenslauf.

Ich, Minko Theodorow Balewski, bin am 25. Juni 1876 zu Trojan in Bulgarien geboren. Von 1882 bis 1893 besuchte ich die Bürgerschule und das Progymnasium meiner Heimatstadt. Von 1893 bis 1895 besuchte ich das Lehrer-Seminar zu Lom und von 1895 bis 1896 das gleiche zu Kasanlik. Späterhin war ich 8 Monate als Lehrer thätig.

Michaelis 1897 kam ich nach Halle a. S., woselbst ich mich dem Studium der Medizin widmete. Vom 1. August bis 1. November 1901 war es mir vergönnt, in der Königl. Medizinischen Universitätsklinik unter Herrn Professor Dr. Freiherr v. Mering als Volontär thätig zu sein. Das Rigorosum bestand ich am 1. August 1902.

Ich hörte die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

Bernstein, v. Bramann, Bumm, Dorn, Eberth, Eisler, Fränkel, Franz, Grenacher, Harnack, Heilbronner, Hitzig, Husserl, Kromayer, Leser, v. Liszt, Mehnert, v. Mering, Nebelthau, Roux, Schieck, Schmidt-Rimpler, Sobernheim, Vahlen, Volhard, Weber, Zopf.

Allen diesen hochverehrten Herren Lehrern spreche ich hierdurch meinen verbindlichsten Dank aus.